

# 3-Metilkrotonilglisinüri tanılı bir yenidoğan olgusu

## A Newborn with 3 methylcrotonylglysinuria

Şebnem ÇALKAVUR, Özgür OLUKMAN, Fatma KAYA KILIÇ, Sinem KAHVECİ ÇELİK, Hasan AĞIN, Filiz GÖKASLAN, Füsün ATLIHAN, Aycan ÜNALP

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

### ÖZET

3-Metilkrotonilglisinüri (3-MKG); 3-Metilkrotonil-KoA-Karboksilaz eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli, doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Klinik bulgular oldukça değişkendir. Yenidoğan döneminde asidoz, hipotoni ve konvülsiyonla seyreden olguların yanı sıra rutin tetkikler sırasında tanı alan asemptomatik olgular da bildirilmiştir. Olgumuz postnatal 2. gününde emme ve ateş yakınmalarıyla başvuran ve sepsis ön tanısıyla yatırılan bir yenidoğandı. Mikst asidozu, derin apneleri ve jeneralize tonik nöbetleri gelişince mekanik ventilatörde izlendi. Ebeveynleri arasında akraba evliliği olması nedeniyle istenen Tandem kütle spektrofotometrisinde (Tandem-MS) 3-hidroksiizovalerikarnitin artışı saptandı. İdrar organik asit incelemesindeyse 3-hidroksiizovalerikarnit ve 3-metilkrotonilglisin atılımının yüksek olduğu görüldü. Eşzamanlı plazma total ve serbest karnitin düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktü. İzleminde epileptik nöbetleri tüm antiepileptiklere direnç gösterip, ancak levetirasetamla kontrol altına alınabildi. Bu makalede yenidoğan döneminde hipotoni ve dirençli konvülsiyonlarla gelen infantlarda 3-MKG'nin akıldaki bulundurulmasına dikkat çekilmek istenmiştir. Ayrıca yenidoğan döneminde kullanımıyla ilgili verilerin henüz yetersiz olduğu yeni kuşak antikonvülzanlardan levetirasetamın dirençli neonatal konvülsiyondaki etkinliği hakkındaki sınırlı deneyimimiz paylaşılmak istenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** 3-Metilkrotonilglisinüri (3-MKG), yenidoğan, infant, dirençli konvülsiyon, levetirasetam

### ABSTRACT

3-Methylcrotonylglycinuria (3-MCG) is an autosomal recessively inherited congenital metabolic disease caused by the deficiency of the enzyme 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase. Clinical signs vary from newborns presenting with seizures, hypotonia and acidosis to asymptomatic cases diagnosed during routine laboratory investigations. Our case was a newborn hospitalized on his second day of life because of poor sucking and fever with the preliminary diagnosis of early neonatal sepsis. He developed mixed acidosis, apnea, generalized tonic seizures and required mechanical ventilation. Because of his parents' consanguineous marriage we performed his Tandem MS examination which revealed elevated 3-hydroxyisovalerylcarnitine plasma levels. Besides, his urinary 3-hydroxyisovaleric acid and 3-methylcrotonylglycine output was markedly high. However he had undetectable plasma total and free carnitine levels. His seizures were refractory to all antiepileptic drugs but they were controlled with levetiracetam. In this article we would like to remind the clinicians that they should not discard the potential diagnosis of 3-MCG in newborns presenting with hypotonia and intractable seizures. Also we would like to share our limited experience with levetiracetam, a new generation antiepileptic drug effective in intractable seizures of newborns.

**Key words:** 3-Methylcrotonylglysinuria (3-MCG), newborn, infant, intractable seizures, levetiracetam

**Alındığı tarih:** 18.07.2011

**Kabul tarihi:** 26.07.2011

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Şebnem Çalkavur, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir  
sebnemcalkavur@yahoo.com

## GİRİŞ

3-Metilkrotonilglisinüri (3-MKG) lösin metabolizmasında 4. aşamada rol oynayan biyotin bağımlı bir enzim olan 3-Metil krotonil-CoA-Karboksilaz eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli, ender bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Klinik fenotip oldukça değişken olup, yenidoğan döneminde ağır hipotoni ve konvülsiyonla seyreden olguların yanı sıra çocukluk ve adölesan çağında rutin metabolik incelemelerde anormal metabolitlerin saptanması ile tanı alan asemptomatik olgular da bildirilmiştir<sup>(1,2)</sup>. 3-Metil krotonil-CoA-Karboksilaz eksikliği, alfa ve beta alt birimlerini kodlayan MCCA ve MCCB genlerinin mutasyonu sonucu oluşur. Her iki gende bir çok mutasyon tanımlanmıştır. Periferik kanda lökositlerde ya da deri fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesinin eksikliği gösterilebilir. Tanı idrarda artmış 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin atılımının gösterilmesi ile konur. Ayrıca Tandem kütle spektrofotometrisinde kuru kan damlası ya da plazmada 3-hidroksi izovaleril karnitin varlığı tipiktir. Plazmada total ve serbest karnitin dikkat çekici derecede düşüktür<sup>(3,4)</sup>. Hastalar genellikle intravenöz sıvı ve proteinden fakir diyet ile izlenir. Bazı hastalarda Glisin, L-Karnitin (p.o.) ve biyotinden yarar sağlanır. Yenidoğanda konvülsiyon ve ağır hipotoniyle başlayan erken başlangıçlı formların prognozu kötüdür<sup>(5,6,7)</sup>.

Her dört ya da beş evlilikten birinin akrabalar arasında yapıldığı ülkemizde daha sık rastladığımız doğumsal metabolik hastalıklardan ağır form bir 3-MKG olgusu burada sunulmuştur.

## OLGU

Yirmibir yaşında, guatr hastalığı olan annenin, 2. gebeliğinden, vajinal yolla, 3680 g doğan erkek bebek postnatal 2. gününde emmeme ve ateş yakınmalarıyla yatırıldı. Anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcut olan hastanın üç yaşında yaşayan kız kardeşinin tümüyle sağlıklı olduğu öğrenildi.

Geliş muayenesinde belirgin hipotonisite ve yenidoğan reflekslerinde azalma dışında özellik yoktu. Rutin laboratuvar tetkikleri ve lomber ponksiyonu normal olan hastaya erken sepsis ön tanısıyla ikili antibiyoterapi başlandı. Hastanın oral beslenmesi kesildi ve Total Parenteral Nutrisyon (TPN) desteği sağlandı. İzleminde mikst asidozla uyumlu kan gazları olan ve derin apneleri gelişen hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde izlenmeye başlandı. Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürlerinin hiçbirinde üreme olmayıp, kan amonyak düzeyleri normal sınırlardaydı.

Günlük bakımları sırasında terli ayak kokusuna benzer kötü kokulu idrarı olan, metabolik asidozu devam eden, sepsis tedavisine rağmen hipotonisi düzelmeyen ve jeneralize tonik nöbetleri başlayan hastanın ebeveynleri arasında akraba evliliği de olması göz önünde bulundurularak olası bir doğumsal metabolizma hastalığını ekarte etmek amacıyla Tandem kütle spektrofotometrisi (Tandem-MS) istendi. Bu sırada TPN ile almakta olduğu protein tamamen kesildi. Yalnızca lipid ve yüksek konsantrasyonda glukoz desteğine devam edildi. Jeneralize tonik vasıflı nöbetlerine sırasıyla fenitoin, fenobarbital ve midazolam ile müdahale edildi. Çekilen transfontanel ultrasonografisinde korpus kallozum agenezisi saptandı. Elektroensefalografisinde (EEG) ise burst supresyon paterni olduğu görüldü. Tandem-MS değerlendirmesinde kuru kan damlasında 3-hidroksiizovaleril karnitin varlığının saptanması üzerine istenen idrar organik asit incelemesinde 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin atılımının aşırı yüksek olduğu saptandı. Eşzamanlı bakılan plazma total ve serbest karnitin düzeyleri ise ölçülemeyecek kadar düşüktü. Bu bulgularla 3-MKG tanısı alan hastaya 175 mg/kg/g glisin, 100 mg/kg/g karnitin ve 10 mg/kg/g biyotin desteği başlandı.

Nöbet aktivitesi ikili antiepileptik (fenobarbital+ fenitoin) tedaviyle kontrol altına alındıktan sonra yüksek enerjili beslenme (orogastrik yolla adapte formül, Basic-P, MSUD-1 karışımı; IV yüksek konsantrasyonda dekstroz ve 1 g/kg/gün lipid solüsyonu)

başlandı. Protein kısıtlamasından sonra metabolik asidozu hızla düzeldi. Karnitin desteğinin ardından plazma serbest ve total karnitin düzeyleri normale döndü. İdrarda 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metil-krotonilglisin atılımı azaldı. Ancak, izleminin 45. gününde *Stenotrophomonas maltophilia*'nın etken olduğu bir nozokomiyal sepsis atağı geçiren ve uygun destek tedaviyle düzelen hastanın nöbet aktivitesi yineledi. Daha önceki nöbetlerle kıyaslandığında vasıf değiştirip miyoklonik özellik kazanan yeni nöbetleri oldukça dirençli seyretti. Çekilen kontrol EEG'sinde burst supresyon paterninin devam ettiği görüldü. ACTH ve topiramid dahil tüm antiepileptiklere dirençli nöbetler ancak levetirasetamın 30 mg/kg/gün 3 dozda önce intravenöz, ardından oral kullanımıyla kontrol altına alınabildi. Halen izleminin 137. gününde büyüme gelişmesi yetersiz ve mikrosefalik olan hastanın motor gelişim basamakları tümüyle geri olup, çocuk yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör desteğinde, fizik tedavi - rehabilitasyon programıyla izlenmektedir.

## TARTIŞMA

3-MKG'nin klinik bulguları heterojen olup, genotip-fenotip arasında bir korelasyon yoktur. Genişletilmiş yenidoğan taramalarının ardından hastalığın sıklığının oldukça yüksek olduğu fark edilmiştir. Özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi coğrafyalarda 1:36.000-40.000 oranıyla en sık rastlanan organik asidüri olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(1,4,8)</sup>. Yüksek insidans ancak göreceli düşük klinik penetrans özelliğinden dolayı pek çok hasta asemptomatik veya oligosemptomatik olup, erken yaşlarda tanınamayabilirler. Semptomatik hastalar ya yenidoğan döneminde ya da daha sonra çocukluk çağında akut ensefalopati ve metabolik krizle başvurur. Bizim hastamız da yaşamının 2. gününde emme ve ateş nedeni ile yatırılmıştır. Çoğu kez infeksiyonlar, aşılama ya da proteinden zengin beslenme sonrası oluşan bu metabolik krizler sırasında hipoglisemi, metabolik asidoz ve ılımlı hiperamonyemi gibi

Reye-benzeri sendrom bulguları mevcuttur<sup>(9)</sup>. Sütçocukluğunda beslenme güçlüğü, kilo alamama, kusma, huzursuzluk, hipotoni ve koma gibi bulgular daha çok ek besinlere geçildikten sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda yineleyen konvülsiyonlar mikrosefali ve psikomotor geriliğe yol açabilir. Hastalığın geç başlayan formunda hipotoni, konvülsiyon, psikomotor gerilik, hemiparezi, lökodistrofi bulguları, kardiomyopati ve kas güçsüzlüğü görülebilir<sup>(10)</sup>.

Yenidoğanda klinik tablo ağır hipotoni ve yaşamın ilk gününden başlayan durdurulamayan konvülsiyonlar şeklinde olabilir. Bu hastaların prognozları da son derece kötü olup, nörogelişimsel gecikme, kalıcı nöronal hasar ve ölüm kaçınılmazdır. Olgumuzda da hipotoni ve dirençli konvülsiyonlar gözlemlendi ve nörogelişimsel gecikme çok belirgindi. Bannwart ve ark.'nın 1992 yılında<sup>(11)</sup>, Lehnert ve ark.'nın 1996 yılında<sup>(12)</sup> bildirdikleri izole biotine dirençli 3-MKG tanılı yenidoğan olgularında nöbetler dirençle seyretmiş ve hastalar erken infantil dönemde kaybedilmişlerdir. Murayama<sup>(13)</sup> ve Steen'in<sup>(14)</sup> bildirilerinde ise yenidoğan dönemini ağır nörolojik bulgularla geçiren ve yaşamda kalabilmiş olgularda değişen derecelerde kalıcı mental ve motor retardasyon bulguları tanımlanmıştır. Bizim hastamızda da yenidoğan döneminde başlayan dirençli nöbetler erken tanı ve tedavi yaklaşımlarıyla stabilize edilmiş, ancak sütçocukluğu döneminde araya giren infeksiyon atağının ardından kötüleşerek nöbet aktivitesi yeniden başlamıştı. Üstelik nöbet karakteri tümüyle değişerek miyoklonik vasıf kazanmış ve ACTH dahil tüm antiepileptiklere dirençli status epileptikus atakları haline döndükten sonra ancak levetirasetamla kontrol altına alınabilmişti. Bu yeni antiepileptik ilacın yenidoğanda dirençli konvülsiyonlarda başarıyla kullanımı hakkında son beş yıldır veriler mevcuttur. Shoemaker ve Rotenberg yaşları bir gün ile 3 ay arasındaki fenobarbital, difenilhidantoin ve diazepam refrakter konvülsiyonu olan 10 hastaya oral levitirasetam tedavisi vermiş ve yaşayan 7 hastada nöbetleri monoterapi ile tam olarak kontrol altına almışlardır<sup>(15)</sup>. Frost ve Ritter, yenidoğanları da içine alan çalışmalarında, 20

infantın 11'inde oral levetirasetam ile konvülsiyon sıklığında %50 azalma saptamışlardır <sup>(16)</sup>. Fürwentsches ve ark.'nın bir çalışmasında, 30 hafta ve 2000 g üzerinde, standart antiepileptiklere dirençli 6 yenidoğanda, oral levetirasetamı tercih etmiş ve ciddi yan etki gözlenmeksizin beş hastada tam yanıt almışlardır <sup>(17)</sup>. Bizim hastamızın da levetirasetam tedavisine yüz güldürücü yanıtı olsa da izlemi boyunca progresif nörolojik bozulmasına engel olunamadı ve yaşına uygun motor-mental gelişim basamaklarını yakalaması sağlanamadı.

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde hipotoni ve dirençli konvülsiyonlarla gelen, rutin laboratuvar bulgularında metabolik asidozu bulunan, anne baba arasında akrabalık öyküsü olan hastalarda metabolik hastalıkların her türlü bulgu ile birlikteliği göz önünde bulundurulmalı ve şüphelenilen her durumda tarama tetkikleri acil olarak istenmelidir. Bu durum özellikle 3-MKG gibi heterojen klinik bulguları olan bir hastalıkta daha da büyük önem taşır. Ayrıca erken tanı ve tedavi uygulamalarına rağmen, klinik tablonun ağır seyredildiği 3-MKG'li yenidoğan olgularında dirençli nöbetlerin tedavisinde levetirasetamın oldukça etkili bir tedavi seçeneği olabileceği de akıldan bulundurulmalıdır.

### Tebliğ olarak sunulduğu yer:

Uluslararası Metabolik Hastalıklar Kongresi 2011 Çeşme'de poster tebliği olarak sunulmuştur.

### KAYNAKLAR

1. M. Esther Gallardo, Lourdes R. Desviat, Jose M. Rodriguez, Jorge Esparza-Gordillo, Celia Perez-Cerda, Belen Perez, Pilar Rodriguez-Pombo, Olga Criado, Raul Sanz, D. Holmes Morton, K. Michael Gibson, Thuy P. Le Antonia Ribes, Santiago Rodriguez de Cordoba, Magdalena Ugarte, and Miguel A. Penalva. The Molecular Basis of 3-Methylcrotonylglycinuria, a Disorder of Leucine Catabolism. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):334-346. PMID:11170888 PMCID:1235267
2. Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, Weavil SD, Muenzer J, McCandless SE, Kishnani PS, McDonald MT, Chaing S, Boney A, Moore E, Frazier DM. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(1):25-35. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1024015227863> PMID:12872837
3. Van Hove JL, Rutledge SL, Nada MA, Kahler SG, Millington DS. 3-Hydroxyisovalerylcarnitine in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(5):592-601. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02436004> PMID:8598640
4. Baumgartner MR. Molecular mechanism of dominant expression in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3):301-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-7054-3> PMID:15868465
5. Rutledge SL, Berry GT, Stanley CA, van Hove JL, Millington D. Glycine and L-carnitine therapy in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(3):299-305. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00710419> PMID:7474896
6. Friebe D, von der Hagen M, Baumgartner ER, Fowler B, Hahn G, Feyh P, Heubner G, Baumgartner MR, Hoffmann GF. The first case of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency responsive to biotin). *Neuropediatrics* 2006;37(2):72-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-924024> PMID:16773504
7. Bartlett K, Ng H, Leonard JV. A combined defect of three mitochondrial carboxylases presenting as biotin-responsive 3-methylcrotonyl glycinuria and 3-hydroxyisovaleric aciduria. *Clin Chim Acta* 1980;100(2):183-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(80\)90081-9](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(80)90081-9)
8. Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, Cederbaum S, Fiegenbaum A, Garganta C, Gibson J, Goodman SI, Harding C, Kahler S, Kronn D, Longo N. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;93(4):363-70. Epub 2007 Dec 21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.11.002> PMID:18155630
9. Layward EM, Tanner MS, Pollitt RJ, Bartlett K. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as a Reye syndrome-like illness. *J Inherit Metab Dis* 1989;12(3):339-40. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01799234> PMID:2515383
10. Eminoglu FT, Ozcelik AA, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Demir E, Hasanoglu A, Baumgartner MR. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family. *J Child Neurol* 2009;24(4):478-81. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073808324536> PMID:19339287
11. Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Weismann UN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome). *J Inherit Metab Dis* 1992;15(6):863-8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01800223> PMID:1293382

12. Lehnert W, Niederhoff H, Suormala T, Baumgartner ER. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: long-term outcome in a case with neonatal onset. *Eur J Pediatr* 1996;155(7):568-72. PMID:8831079
13. Murayama K, Kimura M, Yamaguchi S, Shinka T, Kodama K. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in a 15-year-old girl. *Brain Dev* 1997;19(4):303-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)86920-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(97)86920-3)
14. Steen C, Baumgartner ER, Duran M, Lehnert W, Suormala T, Fingerhut R, Stehn M, Kohlschütter A. Metabolic stroke in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1999;158(9):730-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310051189> PMID:10485305
15. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures. *J Chil Neurol* 2007;22(1):95-98. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807299973> PMID:17608315
16. Frost MD, Gustafson MC, Ritter FJ. Use of levetiracetam in children under 2 years of age. *Epilepsia* 2002;43(7):57.
17. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure* 2010;19(3):185-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2010.01.003> PMID:20133173